

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
29. Dezember 2004 (29.12.2004)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2004/112761 A3

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **A61K 31/519**,
31/191, A61P 35/00

AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH,
CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES,
FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD,
MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG,
PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM,
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM,
ZW.

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2004/006944

(22) Internationales Anmeldedatum:
28. Juni 2004 (28.06.2004)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
2003 1123/03 26. Juni 2003 (26.06.2003) CH

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW,
GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG,
ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU,
TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,
EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT,
RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,
GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US): MERCK EPROVA AG [CH/CH]; Im Laternenacker
5, CH-8200 Schaffhausen (CH).

Veröffentlicht:

- mit internationalem Recherchenbericht
- vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden
Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen
eintreffen

(72) Erfinder; und
(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): MOSER, Rudolf
[CH/CH]; Lahnhalde 11, CH-8200 Schaffhausen (CH).
AMMANN, Thomas [CH/CH]; Seebestrasse 1, CH-8460
Marthalen (CH).

(88) Veröffentlichungsdatum des Internationalen
Recherchenberichts: 3. März 2005

(74) Gemeinsamer Vertreter: MERCK EPROVA AG; Im
Laternenacker 5, CH-8200 Schaffhausen (CH).

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Ab-
kürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Co-
des and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der
PCT-Gazette verwiesen.

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL,

(54) Title: STABLE 5, 10-METHYLENE-TETRAHYDROFOLATE PHARMACEUTICAL COMPOUNDS

(54) Bezeichnung: STABILE PHARMAZEUTISCHE ZUSAMMENSETZUNGEN VON 5,10-METHYLENTETRAHYDROFO-
LAT

(57) Abstract: The invention relates to 5,10-methylene-(6R)-,-(6S)-or (6R,S)-tetrahydrofolate (MTHF) pharmaceutical compounds whose stability is due to the adjustment thereof to a basic pH value and to a simultaneous citrate use. Said stabilisation is self-producible in the absence of a reducing agent. Said invention is particularly suitable for preparing lyophilization solution or lyophilisates or dry powders and dry mixtures since the stable MTHF solutions can be filled at the high concentration thereof into corresponding recipients like, for example vials, ampoules etc. Said lyophilisates are surpassingly storable and stable. They are easily reconstituted by adding water or aqueous solutions, thereby providing diluted injection solutions ready for use with an excellent stability. Said invention also makes it possible to produce highly concentrated calcium or acid MTHF salts, even difficult-to-dissolve, in the form of isotonic physiologically compatible solutions.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung bezieht sich auf stabile pharmazeutische Zusammensetzungen von 5,10-Methylen-(6R)-, -(6S)- oder -(6R,S)-tetrahydrofolat durch die Einstellung auf einen basischen pH-Wert und die gleichzeitige Verwendung von Citrat. Die Stabilisierung erfolgt selbst in Abwesenheit eines Reduktionsmittels. Die vorliegende Erfindung eignet sich besonders zur Herstellung von Lyophilisationslösungen und Lyophilisaten oder Trockenpulvern und Trockenmischungen, da die stabilen MTHF-Lösungen in hohen Konzentrationen in entsprechende Gefäße, wie z.B. Vials, Ampullen, etc., abgefüllt werden können. Die Lyophilisate sind überraschend gut lagerfähig und stabil. Durch Zugabe von Wasser oder wässrigen Lösungen lassen sie sich problemlos rekonstituieren, wobei auch die fertigen klaren Injektionslösungen wiederum ausgezeichnete Stabilitätseigenschaften aufweisen. Die vorliegende Erfindung ermöglicht es überdies, selbst schwerlösliche Calcium- oder saure Salze von MTHF in hohen Konzentrationen und als physiologisch verträgliche isotonische Lösungen zuzubereiten.

WO 2004/112761 A3